

КРАТКОЕ РУКОВОДСТВО ДЛЯ ГЕМАТОЛОГОВ

Индукция иммунной толерантности (ИИТ) с профилактическим применением эмицизумаба у детей с ингибиторной формой гемофилии А

Жарков П.А., Шиллер Е.Э., Полетаев А.В.

Москва, 2026

УДК
ББК

Рецензент:

ISBN

Данное руководство разработано на основе клинических рекомендаций «Гемофилия» (ID: 127_2) в редакции 2026 г., протокола наблюдательного исследования компании Октафарма (2026), а также результатах международных исследований MOTIVATE, Atlanta experience, HAVEN 7, и других. Целью настоящего издания является обзор, систематизация и представление ключевой информации, необходимой лечащему врачу для выбора оптимальной стратегии проведения терапии, направленной на эрадикацию ингибиторов фактора свертывания VIII у пациентов детского возраста с наследственной гемофилией А. Руководство предназначено для врачей гематологов и широкого круга специалистов, осуществляющих лечение детей с гемофилией А.

Содержание

Авторский коллектив

Жарков Павел Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом незлокачественной гематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Шиллер Екатерина Эдуардовна – врач-гематолог высшей категории, главный внештатный детский гематолог Министерства здравоохранения Московской области, заведующая отделением гематологии ГБУЗ МО «Подольская детская больница», г. Подольск

Полетаев Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией клинического гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

1. Теоретические основы

1.1. Гемофилия А и проблема ингибиторов

Гемофилия А – X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена F8 (локус Xq28), вследствие чего нарушается синтез или функция фактора свертывания крови VIII (FVIII). Тяжелая форма (<1% FVIII:C) встречается с частотой ~1:10 000 мужчин и сопровождается спонтанными гемартрозами, угрожающими жизни кровотечениями и прогрессирующей артропатией. Золотым стандартом профилактики и купирования кровотечений у пациентов с гемофилией А является применение заместительной терапии, т.е. введение концентрата фактора свертывания VIII.

Наиболее тяжелым осложнением заместительной терапии является образование нейтрализующих антител (ингибиторов) к FVIII – иммуноглобулинов класса IgG4, полностью нейтрализующих гемостатическую активность вводимого концентрата. Ингибиторы развиваются у 25–40% пациентов с тяжелой гемофилией А и, как правило, в первые 20-30 дней введения FVIII (медиана – ~14,5 дней).

Общепринято разделять ингибиторы на высокореагирующие (более 5 единиц Бетезда, БЕ) и низкореагирующие (менее 5 БЕ). За 1 единицу Бетезда (БЕ) принято такое количество антител, которое блокирует 50% активности фактора свертывания в контрольной плазме. Метод определения ингибитора по методу Бетезда основан на тесте смешивания. Наибольшей клинической значимостью обладают высокореагирующие ингибиторы, т.к. они крайне редко бывают транзиторными и делают заместительную терапию неэффективной.

1.2. Патофизиология образования ингибиторов

В основе образования ингибиторов лежит Т-клеточно-зависимый В-клеточный иммунный ответ. Ключевые механизмы:

- Презентация пептидов FVIII на MHCII-молекулах дендритных клеток → активация CD4+ Т-хелперов
- Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие нейтрализующие анти-FVIII IgG4
- Формирование долгоживущих В-клеток памяти, обеспечивающих анамнестический иммунный ответ при повторном введении FVIII
- Вклад генетических факторов: инверсия интрона 22 гена F8 — наиболее высокий риск; мутации F8 нонсенс, делеции; гаплотипы HLA-DR/DQ, полиморфизм генов цитокинов (TNF, IL-10)

Принципиально важны два момента:

1. Длительное отсутствие экспозиции FVIII (например, при применении нефакторной терапии в монорежиме) не формирует иммунологической памяти к FVIII, что теоретически может изменять иммунный ответ при введении FVIII в будущем и потенциально повышать риск формирования ингибитора – вопрос, который исследование MOTIVATE в числе прочих призвано прояснить.
2. Учитывая формирование В-клеток памяти, у пациентов с имеющимся ингибитором в высоком титре, даже после длительной паузы в использовании препаратов для заместительной терапии, снижении и даже полном исчезновении ингибитора, при повторном введении концентрата фактора свертывания VIII наблюдается анамнестический ответ – повторное появление ингибитора.

1.3. Принципы индукции иммунной толерантности (ИИТ)

ИИТ – метод многократного введения FVIII с целью «перепрограммирования» иммунной системы и подавления анти-FVIII ответа. Впервые описан в 1977 г. (Brackmann и Gormsen, «Боннский протокол»). Механизмы до конца не изучены, однако предполагают:

- Истощение антиген-специфических В-клеток памяти под действием избыточного антигена

- Формирование регуляторных Т-клеток (Treg), подавляющих анти-FVIII ответ
- Индукцию клональной анергии или делеции FVIII-специфических Т-клеток

Показатели успеха ИИТ в исторических когортах: 60-80%. Более 45 лет клинического применения (Brackmann NH et al., Haemophilia 2018).

△ ИИТ – единственный клинически доказанный метод эрадикации ингибиторов к FVIII.

1.4. Предикторы успеха ИИТ

Благоприятные факторы: пик (наивысшее анамнестическое значение) ингибитора < 200 БЕ/мл до ИИТ; ингибитор на момент старта терапии < 10 БЕ/мл; ранний старт ИИТ ($\leq 25,8$ мес. от обнаружения ингибитора); молодой возраст; отсутствие предшествующих неудачных попыток ИИТ.

Неблагоприятные факторы: анамнестический ингибитор ≥ 200 БЕ/мл; мутации высокого риска (инверсия интрона 22); предшествующие неудачи ИИТ; прерывание ИИТ.

2. Варианты терапии ингибиторной формы гемофилии А и обоснование комплексной схемы

2.1. Спектр терапевтических опций согласно КР РФ 2023

Подход к терапии	Преимущества	Ограничения
Шунтирующие препараты (rFVIIa, аКПК)	Быстрый гемостаз при кровотечениях; доступны повсеместно	Не устраняют ингибитор; гетерогенный ответ; аКПК >100 МЕ/кг/д – риск тромбоза на фоне эмицизумаба
Эмицизумаб (монотерапия)	Подкожно; снижение СГЧК ≥87%; независимость от FVIII	Не элиминирует ингибиторы; задерживает формирование иммунной памяти к FVIII; нет данных по суставам долгосрочно
ИИТ (без эмицизумаба)	Единственный метод эрадикации ингибиторов; успех 60-80%	Высокая частота инфузий; необходим ЦВК; риск кровотечений в период ИИТ
ИИТ + эмицизумаб (комбинация)	Защита от кровотечений во время ИИТ; возможны сниженные дозы FVIII; перспективные данные исследований Atlanta, MOTIVATE	Ограниченная доказательная база; ИИТ может занять больше времени по сравнению с монотерапией высокими дозами

rFVIIa – рекомбинантный фактор свертывания крови VII активированный

FVIII – фактор свертывания крови VIII

аКПК – активированный концентрат протромбинового комплекса

СГЧК – среднегодовая частота кровотечений

ЦВК – центральный венозный катетер

ИИТ – индукция иммунной толерантности

2.2. Почему ИИТ по-прежнему необходима в эру эмицизумаба?

Проблемы эффективного лабораторного контроля и предсказуемости клинического ответа при применении эмицизумаба и препаратов шунтирующего действия (ПШД):

- Прорывные кровотечения – встречаются у 37-71% пациентов в клинических исследованиях (HAVEN 1-4, STASEY); лечение требует шунтирующих агентов с гетерогенным и не всегда предсказуемым ответом.
- Невозможность применения высоких (более 100Ед/кг/сут) доз аКПК для купирования кровотечений на фоне профилактики эмицизумабом.
- Практически полное отсутствие возможности проведения эффективного лабораторного контроля и мониторинга при применении ПШД. Применение заместительной терапии имеет четкий дозозависимый ответ, активность фактора может быть исследована, известны целевые значения активности фактора VIII в зависимости от клинической ситуации.

Проблемы, связанные с будущей терапией:

- Заместительная терапия продолжает развиваться: имеются концентраты фактора свертывания VIII (КФС VIII) пролонгированного и ультрапродолгированного действия, разрабатывается пероральная заместительная терапия. Дальнейшее применение любой заместительной терапии у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А невозможно вследствие ее неэффективности.
- Доступ к генной терапии – наличие ингибиторов является критерием исключения для большинства программ генной терапии.

2.3. Обоснование комбинации ИИТ + эмицизумаб

За многие десятилетия имеется опыт применения различных схем ИИТ, ключевым различием которых являлась доза и режим введений КФСVIII. Ранее основным аспектом, ограничивающим применение ИИТ являлось большое количество прорывных кровотечений, которое наблюдалось у пациентов до тех пор, пока не будет достигнут отрицательный титр ингибитора. Прорывные кровотечения требуют введения ПШД в режиме «по требованию» или профилактики, что, в свою очередь, требует персистирующего венозного доступа. Использование систем центрального венозного доступа или наложение артерио-венозных фистул ассоциировано с рядом хорошо описанных осложнений, в связи с чем были разработаны протоколы низкодозовой ИИТ и ИИТ с применением промежуточных доз. Главным отличием такого подхода от классического Боннского протокола является более редкое введение КФСVIII. Интересно, что такие подходы не уступают/незначительно уступают Боннскому протоколу по эффективности, однако значительно уступают по количеству кровотечений – чем меньше разовые дозы применяются и чем реже вводится КФСVIII, тем дольше достигается отрицательный титр ингибитора и, соответственно, тем больше кровотечений.

Ключевое преимущество комбинированной схемы с применением эмицизумаба – разделение функций:

- Эмицизумаб обеспечивает надёжную профилактику кровотечений в период ИИТ, когда пациент наиболее уязвим
- Более низкие дозы FVIII для ИИТ снижают нагрузку на сосудистый доступ и, потенциально, позволяют избежать установки ЦВК
- Проведение ИИТ при менее частых инфузиях не прерывает процесс формирования иммунной толерантности

Таким образом, ИИТ с применением эмицизумаба представляется гораздо более безопасной и менее травматичной опцией ИИТ, позволяющей достичь сходных результатов с высокодозовым протоколом. При этом, наиболее перспективным выглядит применение промежуточных доз ФСКVIII, позволяющее сохранить привычное количество внутривенных инъекций, что потенциально может благотворно повлиять на приверженность пациентов лечению.

Данное теоретическое предположение может быть подкреплено результатами опубликованных исследований:

- Атлантический опыт (Batsuli G et al., Haemophilia 2019; ISTH 2021): 4 из 7 пациентов достигли отрицательного ингибитора; 3 – полный успех; 1 – частичный; без тромботических осложнений
- Систематический обзор (Blood 2024, ASH): 12 исследований (2019-2024), 75 пациентов; суммарный показатель достижения отрицательного ингибитора – 46 на 100 человеко-лет; 0 тромботических событий
- MOTIVATE (промежуточный анализ, август, 2025 г., EAHAD 2025, PO039, Escuriola & Sidonio): реальная практика из 25 центров, 11 стран; 52 пациента доступны для анализа (7 в группе ИИТ без эмицизумаба, 27 – ИИТ+эмицизумаб, 18 – только эмицизумаб); в группе ИИТ+эмицизумаб более медленное снижение ингибитора, но без тяжёлых кровотечений и серьёзных НЯ

3. Режимы терапии

3.1. Популяция и критерии отбора пациентов

Критерии включения	Критерии невключения / исключения
<ul style="list-style-type: none">• Пациенты мужского пола любого возраста с ингибиторной гемофилией А• Назначение ИИТ лечащим врачом• Назначение эмицизумаба для профилактики кровотечений• Предоставление информированного согласия• Готовность соблюдать требования протокола• Пациенты с неудачной предшествующей ИИТ включаются	<ul style="list-style-type: none">• Врождённые/приобретённые геморрагические дефекты, кроме гемофилии А• Гиперчувствительность к FVIII-концентраатам (рекомбинантным или плазматическим, а также их компонентам, в т.ч. фактору Виллебранда), или эмицизумабу• Иммунологические заболевания (АИГ, ИТП, СКВ, РС)• Тяжёлые сопутствующие заболевания по мнению врача• Иммуносупрессивная терапия• Отзыв согласия / потеря для наблюдения

3.2. Выбор препарата для ИИТ

Выбор конкретного МНН ФСКVIII – прерогатива лечащего врача с учётом возраста пациента, клинической ситуации и анамнеза. Могут быть использованы как рекомбинантные препараты, так и концентраты ФСКVIII, полученные из плазмы крови человека. В последнем случае, особого интереса заслуживают препараты с известным содержанием фактора Виллебранда.

3.3. Схема введения препаратов

3.3.1. Эмицизумаб

Фаза	Доза	Кратность	Примечание
Нагрузочная (недели 1-4)	3 мг/кг	1 ×/нед, п/к	Одинакова вне зависимости от режима поддерживающей дозы
Поддерживающая – вариант А	1,5 мг/кг	1 ×/нед, п/к	Стандартный режим
Поддерживающая – вариант Б	3 мг/кг	1 × в 2 нед, п/к	Удобен при сложной логистике
Поддерживающая – вариант В	6 мг/кг	1 × в 4 нед, п/к	Максимально редкий режим

△ ИИТ следует начинать только на фоне поддерживающей дозы эмицизумаба (после завершения 4-недельного нагрузочного периода). Начинать ИИТ во время нагрузочного периода не рекомендуется.

3.3.2. Основной период ИИТ

Рекомендованный режим ИИТ согласно протоколу:

- Концентрат ФСКVIII 100 МЕ FVIII/кг массы тела
- 3 раза в неделю или через день
- Цель: достижение критериев полного успеха (см. раздел 3.5)
- Максимальная длительность ИИТ-периода – 36 месяцев (3 года)

△ Прерывание ИИТ, а также смена МНН оказывают нежелательный эффект на исход!

3.3.3. Поэтапное снижение доз FVIII после достижения полного успеха

Этап	Разовая доза FVIII	Длительность	Условие перехода на следующий этап
Основная ИИТ	100 МЕ/кг	3 ×/нед или ч/день (до критериев успеха)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингибитор < 0,6 БЕ ✓ восстановление ≥ 66% ✓ T_{1/2} ≥ 6 ч
Снижение I	75 МЕ/кг	≥ 3 мес	✓ Сохранение нормализованных ФК-показателей
Снижение II	50 МЕ/кг	≥ 3 мес	✓ Сохранение нормализованных ФК-показателей
Удержание	50 МЕ/кг	≥ 3 мес	✓ Сохранение нормализованных ФК-показателей
Период профилактики	50 МЕ/кг	12 мес	✓ Сохранение нормализованных ФК-показателей

После завершения Периода профилактики лечащий врач и пациент принимают решение о дальнейшей тактике. При рецидиве ингибитора – возобновить ИИТ по той же схеме.

3.3.4. Лечение прорывных кровотечений на фоне ИИТ+эмицизумаб

- Препарат первого выбора – rFVIIa
- аКПК: возможно, но с осторожностью – дозы > 100 МЕ/кг/сут несут риски тромботической микроангиопатии (сочетание с эмицизумабом)
- Эффективность оценивается по четырёхбалльной шкале: «отлично» / «хорошо» / «удовлетворительно» / «без эффекта»; при неэффективности – раннее переключение препарата

3.5. Критерии оценки исхода ИИТ

Категория исхода	Критерии (международные)
Полный успех	(1) Ингибитор < 0,6 БЕ/мл (≥ 2 последовательных измерения) + (2) Восстановление FVIII ≥ 66% нормы (через 15-30 мин после инъекции; ≥ 2 измерения) + (3) T _{1/2} FVIII ≥ 6 ч
Частичный успех	2 из 3 вышеуказанных критериев
Частичный ответ	1 из 3 вышеуказанных критериев
Частичное отсутствие успеха	Ни один критерий не достигнут, однако у пациента с исходно высоким ингибитором (≥ 5 БЕ) к концу ИИТ ингибитор < 5 БЕ/мл
Полная неудача	Ни один из критериев не достигнут
Рецидив ИИТ	Ингибитор ≥ 0,6 БЕ/мл в ≥ 2 последовательных измерениях во время Периода профилактики после полного успеха

3.6. График визитов и наблюдений

Визиты наблюдения: каждые 3 месяца в ИИТ-периоде; каждые 6 месяцев в Периоде профилактики. Визиты, не требующие забора крови, могут выполняться дистанционно.

Параметр	Скрининг	Основная ИИТ	Снижение-Удержание	Завершение ИИТ	Период профилактики (12 мес)
Демографические данные, анамнез заболевания	✓	—	—	—	—
Учет геморрагических проявлений:					
ЧК	✓ ¹	✓	✓	✓	✓
ЧСК	✓ ¹	✓	✓	✓	✓
ЧСпК	✓ ¹	✓	✓	✓	✓
ЧКПТ	✓ ¹	✓	✓	✓	✓
Вирусологический статус (HIV, Нер А/В/С)	✓	—	—	✓*	✓*
Оценка общего состояния	✓	✓	✓	✓	✓
Титр ингибитора FVIII	✓	1-2 ×/мес	1 ×/1-2мес	✓	~каждые 3 мес
Уровень FVIII (перед инъекцией)	—	1-2 ×/мес	1 ×/1-2мес	✓	✓
Восстановление FVIII (при ингибиторе < 0,6 БЕ)	—	По требованию†	По требованию†	✓	✓
Фармакокинетика T _{1/2} FVIII	—	По требованию¶	По требованию¶	✓	✓ (финальная)
Схема ИИТ и эмицизумаба	✓	✓	✓	✓	✓
Регистрация кровотечений, НЯ	✓	✓	✓	✓	✓
Оценка суставов (HJHS)	✓	—	—	✓	✓
МРТ суставов интереса (в п.о. целевых суставов)	✓	—	—	✓	

¹ - учитывается годовая частота кровотечений

* - в случае применения КФСКVIII, полученных из плазмы крови человека

† - только при ингибиторе < 0,6 БЕ/мл | ¶ - только при восстановлении ≥ 66% и ингибиторе < 0,6 БЕ/мл

3.7. Алгоритм ведения пациента (кратко)

1. Установить диагноз ингибиторной гемофилии А, определить титр, ФК-параметры.
2. Немедленно начать эмицизумаб (нагрузочная доза 3 мг/кг × 4 нед, затем поддерживающая доза).

3. После 4 недель нагрузочной дозы – старт ИИТ (КФСVIII 100 МЕ/кг 3 ×/нед или ч/д).
4. Мониторинг ингибитора каждые 2-4 нед (первые 3 мес), затем ежемесячно.
5. При ингибиторе < 0,6 БЕ – оценить восстановление FVIII; при восстановлении $\geq 66\%$ - оценить $T_{1/2}$.
6. При достижении полного успеха – поэтапное снижение дозы FVIII (75→50) МЕ/кг, шагами по ≥ 3 мес).
7. 12-месячный Период профилактики на финальной дозе; оценка HJHS, финальная ФК.
8. По окончании – совместное решение о дальнейшей стратегии.

4. Специфика лабораторной диагностики гемостаза на фоне эмицизумаба

Присутствие эмицизумаба в плазме создаёт принципиальные артефакты в коагуляционных тестах, что требует специального подхода к интерпретации результатов лаборатории. Эта проблема является одной из наиболее практически значимых при ведении пациентов с ИИТ+эмицизумаб.

4.1. Ключевые интерференции: сводная таблица

Тест	Проблема на фоне эмицизумаба	Решение / интерпретация
АПТВ (АРТТ)	Ложно укороченное АПТВ за счёт имитации активности FVIII эмицизумабом; не позволяет мониторировать ответ на FVIII	Не использовать как маркер эффективности ИИТ или дозирования FVIII
Одностадийный метод определения FVIII:C	Завышение активности FVIII в АПТВ-зависимых системах (особенно с реагентами на основе каолина/кремнезёма)	Использовать хромогенный анализ на основе бычьих реагентов (нечувствителен к эмицизумабу)
Хромогенный метод (бычья субстраты)	Не зависит от эмицизумаба; золотой стандарт мониторинга FVIII:C при ИИТ	Метод выбора для оценки восстановления и T _{1/2} FVIII
Тест Бетезда (ингибитор FVIII)	Возможна интерференция при высоких уровнях эмицизумаба; применение человеческих субстратов	Рекомендован модифицированный метод Ниймеген-Бетезда; выполнять перед введением очередной дозы FVIII
Тромбоэластография (TEG/ROTEM)	Может быть ложно нормализована в присутствии эмицизумаба	Не применять для оценки гемостатической функции FVIII при ИИТ
Ингибиторный тест (лаб. забор)	0,5 мл цитратной плазмы (до введения FVIII)	Каждые 2–4 нед в первые 3 мес; далее ежемесячно
Восстановление FVIII (тест)	0,5 мл плазмы до и через 15–30 мин после инъекции	Хромогенный анализ; только при ингибиторе < 0,6 БЕ/мл
Фармакокинетика (T _{1/2})	0,5 мл плазмы в точках: 0, 30 мин, 4, 6, 12, 24 ч	Хромогенный анализ; при восстановлении ≥ 66%

4.2. Детальные рекомендации по лабораторному мониторингу ИИТ

4.2.1. Мониторинг ингибитора

- Метод Ниймеген-Бетезда – единственный рекомендованный метод для количественного определения ингибитора
- Забор крови – перед очередным введением FVIII
- Объём образца: 0,5 мл цитратной плазмы
- Частота: каждые 2-4 нед в первые 3 мес → В режиме удержания: ежемесячно → 1 раз в 2 месяца → приблизительно каждые 3 мес в Периоде профилактики

△ Не интерпретируйте АПТВ как косвенный маркер ингибитора – на фоне эмицизумаба АПТВ может быть ложно укорочено.

4.2.2. Тест восстановления FVIII

- Показание: достижения отрицательного титра ингибитора – ингибитор < 0,6 БЕ/мл (≥ 2 последовательных измерения)
- Протокол: забор крови ДО введения FVIII, через 15 мин (опционально) и 30 мин (обязательно) ПОСЛЕ введения
- Условие: нет активного кровотечения, без периода отмывания, на фоне регулярной ИИТ
- Метод анализа: ХРОМОГЕННЫЙ, бычьих субстраты (не АПТВ-зависимый одностадийный!)
- Критерий: восстановление $\geq 66\%$ от нормального уровня
- Объём: 0,5 мл цитратной плазмы на каждую временную точку

4.2.3. Фармакокинетическое исследование ($T_{1/2}$ FVIII)

- Показание: восстановление $\geq 66\%$ (при ингибиторе < 0,6 БЕ)
- Обязательные временные точки: 0 (до введения), 30 мин, 6 ч ПОСЛЕ введения FVIII, ОПЦИОНАЛЬНО могут быть отобраны дополнительные точки 8ч, 12ч и 24ч
- Условие: нет кровотечения; без отмывочного периода, прерывающего ИИТ
- Метод: хромогенный, бычьих субстраты
- Критерий полного успеха: $T_{1/2} \geq 6$ ч
- Объём: 0,5 мл цитратной плазмы на каждую точку

4.2.4. Логистика образцов

Тесты могут выполняться в локальных лабораториях по месту жительства. При необходимости замороженные образцы плазмы отправляются в один из референсных центров:

- ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ –ул. Самора Машелы, 1, г. Москва
- ГБУЗ МО «Подольская детская больница» - Варшавское шоссе, 85, деревня Бородино, городской округ Подольск, Московская область

5. Безопасность и мониторинг нежелательных явлений

5.1. НЯ особого интереса

- Тромботические события (ТМА, тромбозмболия) – особая бдительность при применении АКПК + эмицизумаб
- Рецидив ингибитора (при уже проводимой ИИТ)
- Тяжёлые кровотечения, требующие госпитализации
- Реакции на введение препаратов

Тромботические события и рецидив ингибитора – НЯ особого интереса.

5.2. Прерывание ИИТ и особые ситуации

- Прерывание нежелательно; допускается не более чем на 2 недели
- При необходимости хирургического вмешательства – гемостаз rFVIIa; фиксировать все параметры хирургической процедуры
- При рецидиве ингибитора в Периоде профилактики – возобновление ИИТ по прежней схеме

6. Правила подготовки проб для транспортировки в референсный центр

1. Подготовка пациента

- I. Кровь необходимо набирать натощак, интервал между приемом пищи и сдачей крови – 2-3 часа.
 - II. Рекомендуется попить воды за 30 минут до сдачи крови
-

2. Процедура забора крови

- I. Кровь берется из периферической вены иглой с широким просветом или иглой-бабочкой (диаметр иглы 21-23G) без шприца с использованием вакуумной пробирки, позволяющей выполнить быстрое взятие крови. Использование шприца недопустимо из-за активации тромбоцитов и тканевого фактора
 - II. Первые 2 мл крови желательно отбросить (т.к. содержат тромбопластин) или использовать для других (не связанных со свертывающей системой крови) исследований (например, общий анализ крови, биохимические, вирусологические и др исследования).
-

Забор крови проводится самотеком в 1-2 пластиковые пробирки объемом 4.5-5.0 мл (Vacuette с голубой крышкой или Sardstedt с зеленой крышкой), содержащие антикоагулянт – только цитрат натрия 3.2 - 3.8% в соотношении 1:9.

- III. После окончания забора крови каждую пробирку осторожно перемешивают переворачиванием на 180° 5-10 раз. Не встряхивать!
-

3. Приготовление плазмы

- I. Плазму получают центрифугированием в течение 15 минут при 3000-3500 об/мин (1000-1200g). Центрифугирование следует проводить как можно раньше, но не позднее 60 минут после забора крови.
- II. После центрифугирования при помощи пипетки необходимо перенести в одноразовые чистые сухие пластиковые микропробирки с крышкой аликвоты полученной плазмы по 0.8-1.0 мл

- III. Микропробирки маркируются индивидуальными данными пациента либо водостойким маркером, либо черным шариком на холодостойкой самоклеющейся этикетке
 - IV. Микропробирки помещаются для хранения в морозильную камеру при температуре не выше -40° на срок не более 6 недель
 - V. Биообразцы, собранные у всех пациентов на визите, отправляются в центральную лабораторию вместе с сопроводительной медицинской документацией в контейнере с сухим льдом
-

4. Маркировка точек забора образцов

- I. Точка 0 – время забора до введения фактора VIII
 - II. Точка 1 – время забора через 30 минут \pm 5 минут
 - III. Точка 2 – время забора через 6 часов \pm 15 минут
-

Пример: точка 0 – 09:00, введение препарата 09:00-09:10, точка 1 – 09:40 \pm 5 минут, точка 3 – 15:00 \pm 15 минут

7. Список использованной литературы

1. Carcao M et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia* 2019; 25:676–84.
2. Srivastava A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26(Suppl. 6):1–158.
3. Santagostino E et al. Inhibitors: a need for eradication? *Acta Haematol* 2019; 141:151–5.
4. Gerstner G et al. Bone density and joint health in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15:559–65.
5. Young G. Is inhibitor eradication still justified? *J Thromb Haemost* 2021; 19:1629–37.
6. van Stam LE et al. Clinical outcomes in haemophilia A treated with emicizumab. *J Thromb Haemost* 2026; doi:10.1016/j.jtha.2026.01.006.
7. Pipe SW et al. Emicizumab prophylaxis in previously untreated patients (HAVEN 7). *ASH 2023*; Abstract 505.
8. Pipe SW et al. HAVEN 7 extended follow-up. *Blood* 2022; 140(Suppl. 1):457–9.
9. Sidonio RF Jr et al. Real-world breakthrough bleeding on emicizumab. *Res Pract Thromb Haemost* 2025; 9:102926.
10. Valentino LA et al. Immune tolerance induction in haemophilia A. *Haemophilia* 2015; 21:559–67.
11. Brackmann HH et al. 40 years of immune tolerance induction. *Haemophilia* 2018; 24(Suppl. 3):3–14.
12. Hart DP et al. Optimal timing of ITI initiation when emicizumab is available. *Haemophilia* 2021; 27:932–7.
13. Escuriola Ettingshausen C and Sidonio RF. ITI and emicizumab: considerations for management. *Ther Adv Hematol* 2021; 12:20406207211032452.
14. Lacroix-Desmazes S et al. Mechanisms of immune tolerance induction. *Front Immunol* 2020; 10:2991.
15. Batsuli G et al. Atlanta experience with FVIII ITI and emicizumab. *Haemophilia* 2019; 25:789–96.
16. Batsuli G et al. Atlanta experience — updated data. *ISTH 2021 Congress*; poster PB0510.
17. Escuriola C, Sidonio RF Jr. Strategies for ITI in haemophilia A patients with inhibitors: First prespecified interim analysis from the MOTIVATE study. *Blood* 2024; 144(Suppl. 1):5475.
18. Raghavendran P, Sidonio RF, Batsuli G. Immune toleration induction with emicizumab in haemophilia A patients with inhibitors: a systematic review. *Blood* 2024; 144(Suppl. 1):1206.
19. Sun J et al. Initiating ITI early predicts a favorable outcome in children with Inv22 F8 mutations. *Thromb Res* 2023; 226:56–60.
20. Октафарма. Протокол наблюдательного исследования «Элиминация ингибиторов у пациентов с гемофилией А с использованием модификаций протокола ИИТ препаратами Нувик® или Вилате® на фоне профилактического применения Эмицизумаба». Версия 02, 17.07.2025.

Перечень сокращений

акПК	— активированный протромбиновый комплекс концентрат
АПТВ	— активированное парциальное тромбопластиновое время
БЕ / ВУ	— бетезда-единицы (единицы по Бетезде)
ВФГ	— Всемирная федерация гемофилии
ДВ	— дни введения (exposure days)
ЦВК	— центральный венозный катетер
FVIII / FIX / FX	— факторы свёртывания VIII, IX, X
HJHS	— Hemophilia Joint Health Score — шкала состояния суставов при гемофилии
ИИТ / ИТИ	— индукция иммунной толерантности
ИРК / ИРК	— индивидуальная регистрационная карта
КР РФ	— клинические рекомендации Российской Федерации
МЕ	— международные единицы
НЯ / СНЯ	— нежелательное явление / серьёзное нежелательное явление
НР / СНР	— нежелательная реакция / серьёзная нежелательная реакция
pFVIII	— плазматический (плазма-деривированный) фактор VIII
rFVIIa	— рекомбинантный активированный фактор VII
rFVIII	— рекомбинантный фактор VIII
СГЧК / АВР	— среднегодовая частота кровотечений / annualized bleeding rate
ТМА	— тромботическая микроангиопатия
T_{1/2}	— период полувыведения
ФК	— фармакокинетические параметры